МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 005029 - 060918
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАПРЕОМИЦИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Капреомицин.

Международное непатентованное наименование: Капреомицин.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Состав на один флакон: *действующее вещество:* капреомицин (в виде капреомицина сульфата) - 1000 мг

Описание: белый или почти белый порошок, уплотненный в виде таблетки, гигроскопичный.

Описание восстановленного раствора: Прозрачная жидкость светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Антибиотик.

Код АТХ: J04AB30.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus*. Оказывает бактериостатическое действие на различные штаммы *Mycobacterium tuberculosis* (минимальная подавляющая концентрация в среднем равна 1,25–2,5 мг/л при определении в жидкой среде). Механизм действия капреомицина связан с подавлением синтеза белка в бактериальной клетке. Противотуберкулезный препарат II ряда (согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения).

Тесты на чувствительность. Чувствительность штаммов *M. tuberculosis* к капреомицину *in vitro* варьирует в зависимости от среды и применяемой методики. Обычно минимальная ингибирующая концентрация для *M. tuberculosis* бывает самой низкой в жидкой среде, не содержащей яичного белка (7H10 или Dubos), и составляет от 1 до 5 мг/л при применении непрямого метода. Сопоставимые ингибирующие концентрации получают при применении агара 7H10 в прямом тесте на чувствительность. При проведении непрямого теста на чувствительность на стандартных пробирках со скошенным агаром со средой 7H10, чувствительные штаммы ингибируются концентрацией капреомицина от 10 до

108180

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005029 - 060918
СОГЛАСОВАНО

25 мг/л. Среды, содержащие яичный белок, Lowenstein-Jensen или ATS, требуют для ингибирования чувствительных штаммов концентраций от 25 до 50 мг/л.

При монотерапии капреомицин быстро вызывает появление резистентных штаммов микобактерий. Перекрестная устойчивость часто наблюдается между капреомицином и виомицином. Возможна частичная перекрестная устойчивость между капреомицином и канамицином, неомицином. Не отмечается перекрестной устойчивости между капреомицином и изониазидом, аминосалициловой кислотой, циклосерином, стрептомицином, этионамидом, этамбутолом.

Фармакокинетика

Капреомицин не всасывается в достаточном количестве из желудочно-кишечного тракта и поэтому должен вводиться парентерально. После внутримышечного введения 1 г капреомицина пик его концентрации в сыворотке достигается через 1–2 часа, а его максимальный уровень составляет 28–32 мг/л, соответственно (от 20 до 47 мг/л). Через 24 часа в сыворотке сохранялись низкие концентрации препарата. Ежедневное введение 1 г капреомицина в течение 30 дней и более не приводит к его какому-либо значительному накоплению у большинства пациентов с нормальной и сниженной почечной функцией. При внутримышечном введении 1 г капреомицина здоровым добровольцам 52% его выводилось с мочой в течение 12 часов.

При исследовании фармакокинетики однократных доз капреомицина (1 г), введенных внутримышечно и путем внутривенной инфузии (в течение 1 часа) установлено, что площадь под кривой, отражающая концентрацию капреомицина во времени, была одинаковой для обоих путей введения. Пик концентрации капреомицина после внутривенной инфузии был 30 мг/л ± 47%, что выше, чем после внутримышечного введения.

Капреомицин экскретируется главным образом в неизменном виде. Его концентрации в моче в течение 6 часов после введения 1 г составляют в среднем 1,68 мг/мл (средний объем мочи 228 мл).

Показания к применению

Туберкулез легких (если препараты первого ряда (изониазид, рифампицин и стрептомицин) оказались неэффективными или не могут применяться из-за токсического действия или присутствия устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*) в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. Перед применением препарата следует определить чувствительность к капреомицину выделенного штамма *Mycobacterium tuberculosis*.

108180

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005029 -060918
СОГЛАСОВАНО

Противопоказания

Гиперчувствительность к капреомицину, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью

Почечная недостаточность, нарушения слуха, дегидратация, миастения gravis, паркинсонизм, пожилой возраст, одновременное применение с лекарственными средствами, оказывающими ототоксическое и нефротоксическое действие (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами», «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности противопоказано.

Во время применения препарата следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Препарат Капреомицин может применяться внутримышечно или внутривенно при следующем разведении: содержимое флакона (1 г) растворяют в 2 мл 0,9% хлорида натрия для инъекций или стерильной воды для инъекций. Следует подождать 2-3 минуты, пока содержимое флакона окончательно растворится.

Внутривенно. Для внутривенной инфузии растворенный капреомицин должен быть разведен в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций и введен в течение 60 минут.

Внутримышечно. Разведенный капреомицин для инъекций вводят внутримышечно (глубоко), поскольку поверхностная инъекция может вызвать повышенную болезненность и развитие стерильных абсцессов. Для введения дозы 1 г необходимо использовать все содержимое флакона. Для введения дозы меньше 1 г можно воспользоваться следующей таблицей разведений:

Количество растворителя, добавляемое во флакон, содержащий 1 г препарата	**Полученный объем раствора капреомицина**	**Концентрация раствора**
2,15 мл	2,85 мл	370 мг/мл
2,63 мл	3,33 мл	315 мг/мл
3,3 мл	4 мл	260 мг/мл
4,3 мл	5 мл	210 мг/мл

Раствор капреомицина может приобрести бледно-соломенную окраску и со временем потемнеть, но это не сопровождается потерей активности или появлением токсичности. После разведения все растворы капреомицина для инъекций можно хранить в холодильнике не более 24 часов.

ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ
108180

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005029 -060918
СОГЛАСОВАНО

Капреомицин всегда назначается в сочетании еще хотя бы с одним противотуберкулезным препаратом, к которому чувствителен тот штамм туберкулезных бацилл, который имеется у данного пациента. Обычная доза составляет 1 г в сутки (не превышать 20 мг/кг/сут). Она вводится внутримышечно или внутривенно на протяжении 60–120 дней, а затем по 1 г любым из двух способов 2–3 раза в неделю.

Лечение туберкулеза нужно продолжать в течение 12–24 месяцев.

Пациентам со сниженной функцией почек следует уменьшить дозу исходя из клиренса креатинина в соответствии с инструкциями, приведенными в таблице (ниже). Эти дозировки подобраны так, чтобы достичь среднего равновесного уровня капреомицина 10 мг/л.

Расчет дозировок для достижения средней равновесной концентрации капреомицина в сыворотке 10 мг/л (исходя из клиренса креатинина)

КК (мл/мин)	**Клиренс капреомицина (л/кг/ч × 10^2)**	**Период полувыведения**	**Доза (мг/кг) для следующих интервалов между введениями**		
			24 ч	**48 ч**	**72 ч**
0	0,54	55,5	1,29	2,58	3,87
10	1,01	29,4	2,43	4,87	7,3
20	1,49	20	3,58	7,16	10,7
30	1,97	15,1	4,72	9,45	14,2
40	2,45	12,2	5,87	11,7	
50	2,92	10,2	7,01	14	
60	3,4	8,8	8,16		
80	4,35	6,8	10,4		
100	5,31	5,6	12,7		
110	5,78	5,2	13,9		

Побочное действие

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нефротоксичность (повышение концентрации азота мочевины в крови более чем 20 мг/100 мл, уменьшение выделения фенолсульфонфталеина и появление аномального мочевого осадка, нарушения

108180

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005029 -060918
СОГЛАСОВАНО

электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера и развитие токсического нефрита).

Со стороны нервной системы: нейротоксичность, нервно-мышечная блокада.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: ототоксичность (субклиническая потеря слуха, шум в ушах и головокружение), обратимые аудиометрические изменения, субклиническая и клиническая потеря слуха, звон в ушах, вестибулярные нарушения.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – нарушение функции печени (при применении в комбинации с другими гепатотоксичными противотуберкулезными препаратами).

Со стороны иммунной системы: редко – крапивница, макулопапулезная сыпь, лихорадка (при одновременном лечении капреомицином и другими противотуберкулезными препаратами).

Со стороны крови и лимфатической системы: эозинофилия, лейкоцитоз, лейкопения, гиперурикурия (более 20 мг/100 мл), цилиндрурия, гематурия, лейкоцитурия; редко - тромбоцитопения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: редко - боль и уплотнение в месте инъекции, асептический абсцесс.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или отмечаются любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует немедленно сообщить об этом врачу.

Передозировка

Признаки и симптомы. Нефротоксический эффект, наблюдавшийся при парентеральном введении капреомицина для инъекций, связан с концентрацией препарата в сыворотке крови. Для пожилых пациентов, пациентов с нарушенной почечной функцией или обезвоживанием и пациентов, получающих другие нефротоксические препараты, гораздо выше риск развития острого некроза канальцев.

Повреждение слухового и вестибулярного отделов VIII пары черепномозговых нервов происходит у пациентов с нарушенной функцией почек или обезвоживанием, а также у тех, кто получает препараты, оказывающие дополнительное ототоксическое действие. Часто такие пациенты испытывают головокружение и шум в ушах.

После быстрого внутривенного введения могут развиться нейромышечная блокада или дыхательный паралич.

При наступлении токсического действия капреомицина у пациентов наблюдалась гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия и нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера.

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ
108180

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005029 - 060918
СОГЛАСОВАНО

Лечение. При лечении передозировки необходимо проводить мероприятия, направленные на поддержание дыхания и кровообращения, а также тщательный контроль за концентрацией газов крови, электролитов сыворотки и т.д. Всасывание лекарства из желудочно-кишечного тракта можно замедлить, давая пациенту активированный уголь, который во многих случаях эффективнее, чем рвота и промывание желудка. Повторный прием активированного угля может ускорить выведение некоторых лекарств, которые уже всосались.

Для выведения капреомицина у пациентов с выраженным заболеванием почек можно эффективно применять гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Миорелаксирующий эффект усиливается эфиром диэтиловым, снижается – неостигмина метилсульфатом. В комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами (стрептомицин, виомицин), полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином и неомицином ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается.

Особые указания

До начала лечения капреомицином и регулярно в процессе лечения (1-2 раза в неделю) следует проводить аудиометрию и оценку вестибулярной функции.

Исследование функции почек следует проводить до лечения и один раз в неделю в ходе лечения. Рекомендуется контроль концентрации препарата в крови. Во время лечения контролируют также гематологические показатели и функцию печени.

Повреждение почек, которое может наблюдаться на фоне применения капреомицина, сопровождается некрозом канальцев, повышением уровня азота мочевины в крови или сывороточного креатинина, появлением патологического осадка в моче.

Для пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции почек или обезвоживанием и пациентов, получающих другие нефротоксические препараты, риск развития острого некроза канальцев значительно выше.

Незначительное повышение азота мочевины и сывороточного креатинина наблюдалось у большой части пациентов, получавших длительную терапию. У многих из них отмечалось появление в моче цилиндров, эритроцитов и лейкоцитов. При повышении уровня азота мочевины более чем 30 мг/100 мл, а также при любых других признаках снижения почечной функции с повышением уровня азота мочевины или без него, а также при подозрении на нарушение функции почек требуется тщательное обследование пациента, снижение дозы на основе клиренса креатинина или полная отмена препарата.

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ
108180

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005029 -060918
СОГЛАСОВАНО

Повреждение слухового и вестибулярного отделов VIII пары черепно-мозговых нервов происходит у пациентов с нарушением функции почек или обезвоживанием, а также при лечении препаратами, оказывающими ототоксическое действие. Такие пациенты часто испытывают головокружение и шум в ушах.

После быстрого внутривенного введения капреомицина возможны нервно-мышечная блокада или дыхательный паралич, риск снижения общего мышечного тонуса вплоть до нервно-мышечной блокады выше на фоне применения эфира для наркоза.

Поскольку во время лечения может развиться гипокалиемия, следует ежемесячно проводить определения содержания калия в сыворотке.

Во время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначений. В случае пропуска инъекции вводят как можно скорее, только если не наступило время введения следующей дозы; дозы не удваивают.

Одновременный прием со стрептомицином и виомицином не рекомендуется.

Применять капреомицин с полимиксинами, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином и неомицином, которые могут оказывать ототоксическое и нефротоксическое действие, следует с большой осторожностью.

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекции дозы препарата не требуется; при исходной нарушенной функции почек дозу уменьшают в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Учитывая побочные действия лекарственного средства, следует воздерживаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг.

По 1000 мг действующего вещества (в пересчете на капреомицин) во флаконы стеклянные 1 или 2 гидролитического класса вместимостью 10 мл, укупоренные пробками резиновыми, обкатанные колпачками алюминиевыми или комбинированными или алюмопластиковыми или алюминиевыми с пластиковой накладкой.

Флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов с равным количеством инструкций по применению в групповую упаковку (коробку картонную).

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ
108180

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005029-060918
СОГЛАСОВАНО

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии потребителей

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220-37-16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Производитель

РУП «Белмедпрепараты»

Адрес места производства:

Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

Зам. генерального директора по качеству
РУП «Белмедпрепараты» М.В. Бесполова

Республика Беларусь Республиканское унитарное производственное предприятие «Белмедпрепараты» г. Минск

ФГБУ НЦЭСМП
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

108180